

Кочетова О.В.^{1}, Авзалетдинова Д.Ш.², Шангареева З.А.²,
Ахмадишина Л.З.¹, Корытина Г.Ф.¹*

ГЕНЫ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ

¹Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация;

*²Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Российская Федерация.*

**e-mail: Olga_mk78@mail.ru*

Введение

По данным ВОЗ число людей с ожирением увеличилось более чем в два раза. В Российской Федерации распространенность избыточной массы тела и ожирения составляет соответственно 30 и 25% [1]. К числу причин развития ожирения относят нарушение пищевого поведения (ПП) – переедание. Сложный патогенез формирования пищевой зависимости имеет генетическую основу.

Цель нашего исследования – изучить ассоциацию полиморфных вариантов генов, кодирующих рецепторы глутамата (*GRIK5 rs8099939*, *GRIK3 rs534131*, *GRIA1 rs2195450*, *GRIN2Brs7301328*, *rs2268132*, *rs1805476*, *GRIN1 rs6293*), гамма-аминомасляной кислоты (*GABBR2 rs3750344*), рецептора серотонина (*HTR2A rs6313*, *rs6311*) с расстройством пищевого поведения у индивидов с избыточной массой тела и ожирением.

Материал и методы

Использовали образцы ДНК неродственных индивидов, татар по этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан. Число обследованных индивидов составило 275 человек. Средний возраст испытуемых составил 55.6 ± 7.68 лет. В группу вошло 172 женщины и 103 мужчины. Средний рост – 171.56 ± 8.63 см, средняя масса – 79.7 ± 13.23 , ИМТ – 29.18 ± 3.30 кг/м². Испытуемые были дифференцированы по пищевому поведе-

нию: в первую группу вошло 60 человек без нарушений ПП, т.е. все параметры по трем видам ПП входили в референсные значения; вторую группу составили испытуемые с нарушением ПП хотя бы по одному параметру (N=215).

Для оценки пищевого поведения использовали голландский опросник пищевого поведения (DEBQ) [2], адаптированный для России [3].

Генотипирование

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием метода фенольно-хлороформной очистки. Полиморфные варианты генов *GRIK5* rs8099939 (g.42016956T>G), *GRIK3* rs534131 (g.20608A>G), *GRIN2B* rs2268132 (g.152108G>A), *GABBR2* rs3750344 (g.98578034T>C), *HTR2A* rs6313 (g.6230C>T), rs6311 (g.4692G>A), *BDNF* rs925946 (g.27645655T>G), rs11030107 (g.27673288A>G) анализировали при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием коммерческих наборов с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS) (<http://testgen.ru>, ООО «Тест-Ген», Россия) и прибора BioRad CFX96 TM («BioRad Laboratories», Inc, USA). Флуоресценцию «по конечной точке» и дискриминацию генотипов определяли по протоколу BioRad CFX96TM, используя программу CFX Manager TM Software.

Полиморфные локусы *GRIN2B* rs7301328 (c.366C>G), rs1805476 (1354C>A), *GRIK3* rs534131 (g.20608A>G) и *GRI1A1* rs2195450 (c.-750C>T), *GRIN1* rs6293 (c.789A>G) исследовали при помощи ПЦР с последующим расщеплением продукта, соответствующими рестриктазами *TaqI*, *HaeIII*, *PstI*, *TaqI*, *MspI*.

Статистическая обработка результатов

Рассчитывали частоты аллелей и генотипов, соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга; оценивали статистическую значимость различий между группами по распределению частот аллелей и генотипов с использованием критерия χ^2 -Пирсона. В ряде случаев для оценки достоверности различий частот использовался также трендовый тест Кохрана-Армитажа. Вклад генотипов изучаемых локусов в вариабельность

количественных признаков, характеризующих пищевое поведение (показатели пищевого поведения по трем видам нарушений), отражающего уровень пищевой зависимости, и характеристики ожирения определяли при помощи критерия Крускала-Уоллиса для трех групп и Манна-Уитни для двух. Для расчетов использовали программу Statistica v.6.0 (Stat Soft Inc., USA).

Результаты

Проведенный анализ показал наличие ассоциации с развитием нарушения пищевого поведения при сравнении частот генотипов и аллелей генов *GRIN1 rs6293* ($P=0,04$), *GRI1 rs2195450* ($P=0,02$), *GRIK5 rs8099939* ($P=0,0003$) в исследуемых группах. Анализ количественных параметров выявил ассоциацию локусов *GRI1 rs2195450* ($P=0,007$), *GRIN1 rs6293* ($P=0,006$), *GRIK5 rs8099939* ($P=0,006$) с уровнем ИМТ, также ассоциация была выявлена для локуса *rs6311* гена *HTR2A* с ожирением только у мужчин ($P=0,03$).

Отдельный анализ проводился для изучения пищевого поведения испытуемых с использованием результатов опросника DEBQ. Ассоциация с расстройством пищевого поведения была установлена для локусов *rs1805476* гена *GRIN2B*, *rs6293* гена *GRIN1* и *rs8099939* гена *GRIK5*.

Расстройство ограничительного пищевого поведения было выявлено у носителей генотипов *AC-AA* локуса *rs1805476* гена *GRIN2B* ($P=0,04$), носителей генотипа *GG* локуса *rs6293* гена *GRIN1* ($P=0,028$). Расстройство эмоциогенного пищевого поведения было характерно для носителей аллеля *A* локуса *rs1805476* гена *GRIN2B* ($P=0,005$) и генотипов *AC-CC*. Нарушение экстерналичного пищевого поведения было выявлено у носителей генотипов *AA* и *AC* полиморфного локуса *rs1805476* гена *GRIN2B* ($P=0,0003$).

Выводы/Заключение

Наибольшее число статистически значимых ассоциаций в нашем исследовании выявлено для полиморфных локусов генов глутаматных рецепторов. Исследований глутаматергической системы по проблеме алиментарного ожирения немного. Так, в исследовании Jason Wright с соавт. указывается на то, что системное введение

антагонистов рецепторов глутамата N-метил-d-аспаратного типа (антагонистов NMDAR) повышает аппетит и увеличивает количество съедаемой пищи [3]. Установлено, что холецистокинин (ССК) путем активации желудочно-кишечных афферентов блуждающего мозга и антагонистов NMDA рецепторов способствует быстрому насыщению и формированию состояния сытости. Это может свидетельствовать о роли глутаматергической системы в контроле потребления пищи.

Можно предположить, что глутаматные и серотониновые рецепторы являются важным звеном формирования пищевой зависимости и ожирения.

Исследование частично финансировалось грантами Российского фонда фундаментальных исследований (№20-013-00261) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации НИР №АААА-А16-116020350031-4; биологический материал (ДНК) для исследования взят из коллекции «Коллекция биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН» ИБГ УНЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение №007-030164/2).

Список литературы

1. Дедов ИИ. Ожирение. М.: МИА, 2004. 456 с.
2. Van Strien T, Frijters JE, Bergers GP, et al. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International journal of eating disorders*. 1986; 5(2):295-315. doi:org/10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T
3. Wright J, Campos C, Herzog T, et al. Reduction of food intake by cholecystokinin requires activation of hindbrain NMDA-type glutamate receptors. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2011;301(2):R448-R455. doi:10.1152/ajp-regu.00026.2011
4. Metzler M. Mutations in NMDA receptors influence neurodevelopmental disorders causing epilepsy and intellectual disability. *Clinical genetics*. 2011;79(3):219-220. doi:10.1111/j.1399-0004.2010.01610